

# AMELİYAT SONRASI KARIN İÇİ YAPIŞIKLIKLARIN ÖNLENMESİNDE CHITIN'İN ETKİNLİĞİNİN DİĞER ADEZYON BARIYERLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa ŞAHİN<sup>1</sup>, Murat ÇAKIR<sup>1</sup>, Fatih Mehmet AVŞAR<sup>2</sup>,  
Ahmet TEKİN<sup>1</sup>, Tefvik KÜÇÜKKARTALLAR<sup>1</sup>, Mehmet AKÖZ<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, KONYA  
<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Cerrahi Kliniği Şefi, ANKARA  
<sup>3</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Postoperatif peritoneal adezyonların önlenmesinde farklı antiadeziv maddelerin etkilerinin belirlenmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 60 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat alındı. Ratlar 12'şerli 5 gruba ayrıldılar. Bütün ratlar Ketamine HCL ile uyutulduktan sonra 4 cm'lik orta hat kesisi ile karına girildi. Karın duvarında, sağ tarafta 2cm uzunluğunda 10 adet peritoneal kesi yapıldı, sol tarafta 2X2 cm2 genişliğinde periton tabakası eksize edildi, batın 3/0 ipekle kontinu olarak kapatıldı. Grup I: herhangi bir işlem yapılmadı, Grup II: kesi alanlarına 3X3 cm2 boyutta chitin tabakası (Suprofilm®) konuldu, Grup III: kesi alanlarına 3X3 cm2 boyutta Na-Hyaluronat / Carboxymethylcellulose (Septrafilm®) konuldu, Grup IV: batın içine % 25 oranında sulandırılmış 2 cc Na-Hyaluronat jel döküldü, Grup V: 15mg/kg dozunda metilprednizolon i.m. olarak verildi. Çalışmanın 11. günü ratlar sacri fiye edilerek 5'er cc kan alındı. Batın açılarak adezyonlar Granat Skoruna göre skorlandı. Kan örneklerinden Hb, AST, BUN ve Albumin düzeyleri çalışıldı. **Bulgular:** Adezyon sıklığı Grup I'de sağda %82, solda % 91, Grup II'de sağda %8.3, solda %25, Grup III'te, sağda %17, solda %33, Grup IV'te sağda %50, solda %58, Grup V'te sağda %50, solda %42 olarak bulundu. Adezyon evresi gruplarda; Grup I: 2.63±1.22, Grup II: 0.58±0.66, Grup III: 1.08±1.08, Grup IV: 1.41±1.44, Grup V: 1.41±1.50 olarak belirlendi. Adezyon evresi tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu, p<0.05. Ayrıca Chitin grubunun evresi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu, p<0.05. Serolojik ve hematolojik parametreler tüm gruplarda benzer bulundu, P>0.05. **Sonuç:** Chitin Ratlarda postoperatif peritoneal adezyon sıklığını ve evresini anlamlı olarak düşürmektedir. Bu yönüyle lokal ve sistemik antiadezivlerden daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Adezyon, bariyer, Anti-adeziv, periton boşluğu, ileus

Selçuk Tıp Derg 2007; 24: 189-195

Haberleşme Adresi : **Dr. Mustafa ŞAHİN**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, S Blok, 2. Kat 42080 Meram-KONYA

e-posta: **drsahin@selcuk.edu.tr**

Geliş Tarihi: **05.06.2007**

Yayına Kabul Tarihi: **18.07.2007**

## SUMMARY

### COMPARISON OF ANTI-ADHESION MATERIALS IN PREVENTING POSTSURGICAL ADHESION IN ABDOMINAL CAVITY

**Aim:** The purpose of this study is to compare the effects of different anti-adhesion Materials in Preventing Postsurgical peritoneal adhesion. **Material and Method:** 60 rats from Wistar Albino spiece that weights 250-300 g and about 10-11 ages are used in the study. They were separated into 5 groups. The rats were operated after Kethamine HCL anesthesia. In all rats, a midline laparotomy was done, in a 4 cm length. To the right side of the abdominal wall, 2 cm along 10 parallel incision were applied. To the left side of it, a peritoneum layer was incised as 2x2 cm<sup>2</sup>. The abdominal wall was sutured with 3/0 silk by continue method. Group I: Control group, Group II: 3X3 cm<sup>2</sup> in size Chitin layers (Suprofilm®) were placed on the incision areas. Group III: 3X3 cm<sup>2</sup> in size Na-Hyaluronat / Carboxymethylcellulose layers (Seprafilm®) were placed on the incision areas. Group IV: To the abdominal cavity, 25 % diluted 2 cc Na-Hyaluronat gel was poured, Group V: 15mg/kg metilprednizolon was injected as I.M. On the 11th day of Research, under Ketamine anesthesia, abdominal wall opened and the adhesions were scored according to Granat Score. From all groups of rats, blood samples were taken. On the samples, Hb, AST, BUN and Albumin levels were studied. **Results:** The Adhesion frequency In Group I, was defined on the right abdominal wall as 82%, on the left as 91%, In Group II, on the right as 8.3%, on the left as 25%, In Group III, on the right as 17%, on the left as 33%, In Group IV, on the right as 50%, on the left as 58%, In Group V, on the right as 50%, on the left as 42%. The adhesion grade in groups was defined as; Group I: 2.63±1.22, Group II: 0.58±0.66, Group III: 1.08±1.08, Group IV: 1.41±1.44, Group V: 1.41±1.50. The adhesion phase in all study groups was found meaningfully low compared to the control group as p<0.05. Besides, the adhesion grade of Suprofilm® group was found meaningfully low compared to the other groups as p<0.05. A meaningful difference was not observed among Serologic and hematological parameters in all groups as P>0.05. **Conclusion:** Chitin meaningfully decreases the postoperative peritoneal adhesion frequency and adhesion grade on Rats. Referencing this result, it has been understood that Chitin is much more effective than local and systemic anti-adhesive methods.

**Key Words:** Adhesion, Barrier, Anti-adhesive, Peritoneal cavity, Ileus.

Postoperatif dönemde oluşan intraabdominal adezyonlar sebep oldukları yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahi kliniklerinde kronik karın ağrıları ve ileusların, jinekoloji-obstetrik kliniklerinde infertilitenin en önemli nedenleri arasındadır(1). Herhangi bir nedenle abdominal operasyon geçirmiş bireylerin yaklaşık %3-8'i hayatının bir döneminde brid ileus nedeniyle opere edilmektedirler(2). Çeşitli klinik çalışmalarda ileusun nedenleri arasında postoperatif periton adezyonlarının ilk sırayı aldıkları belirtilmektedir (1,3).

İntraabdominal adezyonların gelişiminde peritoneal yüzeylerde oluşan hasarlar, iskemik bölgeler, intestinal fistüller, infeksiyon ve yabancı maddeler (sütür, pudra, gibi) önemli rol oynamaktadırlar (3).

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucu intrape-

ritoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli koruyucu yöntemler ve ajanlar kullanılmaya başlandı. Bu konuda çok sayıda ajanın tanımlanmış olmasına karşın, ideal bir ajan ortaya konulamamıştır.

Biz bu çalışmada periton hasarına bağlı oluşan postoperatif adezyonların önlenmesinde etkileri bilinen sistemik ve lokal etkili ajanlarla bu konuda yeni bir adezyon bariyeri olarak takdim edilen Chitin maddesinin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Chitin Uzak Doğu ülkelerinde deniz yosunundan elde edilen ve yaşlanma önleyici bir ajan olarak asırlardır kullanılan bir üründür (4,5).

Operatif ve preoperatif dönemde kullanılan bu ajanların ant-adeziv etkilerini; makroskopik bulgularla ve muhtemel sistemik etkilerini de biyokimyasal ve hemotolojik parametrelerle karşılaştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim-Kasım 2005'de Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Çalışma öncesi Araştırma Merkezinin ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinin Etik kurullarının onayları alındı

Çalışmada ağırlığı 250-300 gr, yaşları 10-11 hafta olan Wistar Albino türü 60 adet dişi rat kullanıldı. Denekler 12'şerli 5 gruba ayrıldı.

Grup 1: 12 adet kontrol grubu

Grup 2: 12 adet Chitin grubu

Grup 3: 12 adet Na Hyaluronat karboksime-tilsellüloz grubu

Grup 4: 12 adet Na Hyaluronat jel grubu

Grup 5: 12 adet Steroid (Metilprednizolon) grubu

Ratlar deneyden bir gece önce aç bırakıldılar ve işlem öncesi 50 mg / kg Ketamin HCl ile anestetize edildiler. Ratların batin bölgesindeki tüyler tıraş edildi. Karın cildi betadin solüsyonu ile antisepsi uygulanarak operatif işlemler steril şartlarda yapıldı.

Tüm gruplardaki ratlara yaklaşık 4cm uzunluğunda karın orta hattına kesi yapılarak batına girildi. Batin içinde sağ paryetal peritona 2cm uzunluğunda 10 adet longitudinal kesi yapıldı, solda 2x2cm<sup>2</sup>lik paryetal periton tabakası çıkarıldı.

İşlem sonrası kontrol grubuna herhangi bir ürün uygulanmadı. İkinci gruba her iki karın duvarındaki travmatize periton dokusunu kapatacak şekilde 3x3cm<sup>2</sup> ebatla chitin tabakası yerleştirildi. Üçüncü gruba her iki karın duvarındaki travmatize periton dokusunu kapatacak şekilde 3x3cm<sup>2</sup> Na-Hyaluronat karboksime-tilsellüloz tabakası yerleştirildi. Dördüncü gruba 0.25mg/kg Na-Hyaluronat jel 20ml serum fizyolojik ile sulandırılarak karın boşluğuna döküldü. Beşinci gruba operasyondan 30 dakika (dk) önce intramusküler olarak 15mg/kg metilprednizolon uygulandı. 3/0 vicril ile periton, karın duvarı ve cilt kontinü olarak kapatıldı.

Çalışma sonrası ratlar kafeslerine alındılar ve

22 °C sıcaklık ve havalandırması kontrol altında tutulan odaya konuldular. Postoperatif birinci gün oral beslenmeye geçildi ve 11 gün süreyle ratlar standart rat diyeti ile beslendiler.

Bir gün önceden aç bırakılan ratlara postoperatif 11. günde 50mg/kg ketamin HCL ile anestezi uygulandı. İntrakardiyak ponksiyonla 5 cc kan alındı. 2 cc kan hematolojik tetkik için, 3 cc kan da biyokimyasal tetkikler için ayrıldı. Hematolojik olarak hemoglobin (Hb) (Coulter GEN-S System ile otomatik olarak çalışıldı), biyokimyasal olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin ve albumin değerleri (LX 20, Synchron cihazı ile otomatik olarak) çalışıldılar. Ölçülen parametrelerin her grup için ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı.

Sütürler alındıktan sonra önceki kesi hattının alt ucundan transvers kesi ile batına girildi, kesi U şeklinde yukarı doğru uzatıldı. Granat ve ark. (6) tarif ettiği gradeleme sistemi kullanılarak karın içindeki yapışıklıkların varlığı ve evreleri belirlendi. Her rat'a ait bulgular ayrı ayrı kaydedildi ve grupların ortalama yapışıklık sıklığı ve adezyon evrelerinin ortalaması hesaplandı.

İstatistiki analizler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Adezyon sıklığı ve evrelemesi:

Grupların adezyon sıklıkları ve evreleri Tablo 1'de topluca verildi. Adezyon sıklığı kontrol grubunda karın sağ duvarında % 81,8, sol duvarında %90,9, Chitin grubunda karın sağ duvarında % 8,3 ve sol duvarında %25, Na-Hyaluronat karboksime-tilsellüloz grubunda karın sağ duvarında % 50, sol duvarında %58,3, Na-Hyaluronat jel grubunda karın sağ duvarında % 16,6, sol duvarında %33,3, ve Steroid grubunda karın sağ duvarında % 50, sol duvarında %41,6 oranında izlendi. En düşük yapışıklık oranının Chitin grubunda olduğu belirlendi.

Bu adezyonların evrelere göre dağılımları kontrol grubunda  $2.63 \pm 1.22$ , Chitin grubunda  $0.58 \pm 0.66$ , Na-Hyaluronat karboksimetilsellüloz grubunda  $1.08 \pm 1.08$ , Na-Hyaluronat jel grubunda  $1.41 \pm 1.44$  ve Steroid grubunda  $1.41 \pm 1.50$  olarak belirlendi.

Elde edilen bu verilere göre kontrol grubunun adezyon evresinin aritmetik ortalaması diğer gruplara göre yüksek bulundu. Aralarındaki istatistiksel fark anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Chitin grubunun adezyon evresi kontrol grubu ve diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Diğer tedavi gruplarının adezyon evreleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Biyokimyasal ve Hematolojik parametreler:

Gruplarda ölçülen Albumin, AST, ALT, BUN, Creatinin ve Hemoglobin değerleri Tablo 2'de verildi. Ölçülen bu değerler birbirlerine benzer bulundu ve aralarında anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ). Bu verilere dayanılarak kullanılan maddelerin doku toksisitesi, hepatotoksisite ve nefrotoksisite göstermedikleri sonucuna varıldı.

## TARTIŞMA

Postoperatif adezyonların sıklığı ve önemi relaparatomilerin artmasından sonra daha iyi anlaşılmıştır. Relaparatomilerde adezyonlar karına girişi güçleştirmekte, kontrolü zor kanamalara neden olmakta, anatomik yapıların bozulmasına ve sonuç olarak ameliyat süresinin uzamasına yol açmaktadır. Tüm bunlara bağlı olarak morbidite ve mortalite artmaktadır (7-9).

Adezyon oluşumunun anlaşılmasına yönelik çalışmalar intraabdominal adezyonların geli-

şiminde; Peritoneal yüzeylerde oluşan hasarlar, iskemik bölgeler, intestinal fistüller, infeksiyon ve yabancı maddeler (sütür, pudra, gibi) önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (9-11).

Peritoneal yüzeylerde oluşan yaralanmalardan sonra vazoaktif maddeler ve sitokin salınımı olur ve bunun sonucu intraperitoneal alana proteinden zengin sıvı birikir. Periton içinde biriken bu koagulum yapışıklıklara neden olur. İlk günlerden itibaren ortama biriken fibroblastların salgıladıkları kollajen sonucu adezyonların matürasyonu sağlanır. İlk yedi günde adezyon en üst düzeye ulaşır. Yedi günden sonra fibrinolitik aktivite baskın hale gelir (12-14).

Günümüzde halen ideal bir antiadeziv ajan bulunmamıştır. Ancak bu ürünlerin 4 ana başlık altında toplamak mümkündür: 1-Fibrin depolanmasının önlenmesi (2,15,16), 2-Fibrin depolarının uzaklaştırılması (2,17,18), 3-Visseral yüzeylerin adezyon bariyerleri ile mekanik olarak ayrılması (2,19,20), 4-Fibroplazinin engellenmesidir(21).

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucu intraperitoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli koruyucu yöntemler ve ajanlar kullanılmaya başlandı. Bu amaçla kullanılan ajanları kabaca sistemik ve lokal etkili ajanlar olarak ikiye ayırabiliriz.

Bu çalışmada kullanılan ajanlardan 3'ü adezyon bariyeridir. Dördüncü ajan olarak kullanılan metil prednizolonun fibroplaziyi önleyici etkisinden yararlanılmıştır. Bunlardan ikisi Hyaluronik asit derivativesi olan Na Hyaluronat jel ve karboksimetilsellüloz ile sertleştirilmiş ve film tabakası halini almış olan seprafilm® dir.

**Tablo 1.** Grupların Adezyon Sıklığı (Sağ/Sol karın duvarları) ve Evreleri.

Gruplar	Sıklık (%)		Evre
	Sağ	Sol	
Grup I	81.8	90.9	$2.63 \pm 1.22$
Grup II	8.3	25.0	$0.58 \pm 0.66$
Grup III	50	58.3	$1.08 \pm 1.08$
Grup IV	16.6	33.3	$1.41 \pm 1.44$
Grup V	50	41.6	$1.41 \pm 1.50$

Bu iki ajan da postoperatif adezyon gelişimini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır. Adezyon bariyeri olarak kullanılan diğer bir ajan ise Chitindir. Bu çalışmadaki ajanlar içinde en etkin antiadeziv etkiyi chitin göstermiştir. Metil Prednizolon diğer ajanlardan farklı olarak sistemik yolla kullanılmakta ve etkisini bu yolla göstermektedir. Metilprednizolonun antiadeziv etkisi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu, Na-hyaluronat jel ve Na-hyaluronat karboksimetilselülöz ile benzer bulundu.

Steroidler hücre membran stabilizesini arttırdıkları, antienflamatuvar etkiyle vasküler permeabiliteyi düzenledikleri, fosfolipaz A2'yi ve oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek polimorfonüveli lökosit hücrelerinin iskemik alana göçünü engellediği görülmüştür (18-22). Başarılı bir antiadeziv olmasına rağmen, yan etkileri ve özellikle yara iyileşmesini olumsuz etkilemesi nedeniyle steroidler bu amaçla çok sık kullanılmamaktadırlar.

Hyaluronik asid, bütün dokularda mevcut olup hücreler arası matriks'in temel komponentlerinden biridir ve organik bir üründür (23,24). Hyaluron'un çapraz bağlı türevleri geliştirildikten sonra kullanım alanları, endikasyonları gelişmiş ve elde edilen başarı alanları artmıştır(25).

Seprafilm sodyum Hyaluronat ve Karboksimetilselülöz dan üretilmiş hylan derivativesidir. Geçici fiziksel bir bariyer görevi yaparak adezyonları engellemektedir. 28 günde vücuttan atılmaktadır (23,25). Synovisc, jel kıvamında bir hyaluron derivativesidir. Normal insan sinoviyal sıvısına benzer bir yapıdadır. Uygulandığı yüzeyi kaplar, korur ve adezyonları önler

(23,26). Bu iki ürünün etkileri birbirlerine benzer bulundu ve kontrol grubuna göre adezyonu anlamlı olarak önlediği belirlendi. Bu konuda önceki yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kullanım kolaylığı ve bilinen bir yan etkilerinin olmaması gibi avantajlara sahiptirler.

Chitin, abdominal girişim sonrası intraperitoneal adezyonlar azaltan koruyucu bir bariyerdir. Makromoleküler polisakkaritten üretilen insan vücut elemanlarına benzer yapıda antiadeziv bariyerdir (27,28). Hücre fonksiyonlarını aktive eder, travmatize dokunun rejenerasyonunu artırarak iyileşmeyi sağlar (28). Biyolojik bariyer olması, epitel rejenerasyonunu artırması, fibroblast gelişimini engellemesi, kanamayı azaltması antiadeziv etkisini ortaya çıkarır (29). Sayılan bu özellikleri nedeniyle bu ürün sadece lokal adezyon bariyeri etkisinin ötesine geçmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama %81,8 oranında adezyon tespit ettik. Weibel ve arkadaşlarının (30) geniş bir kadavra serisinde yaptıkları postmortem çalışmada adezyon sıklığını %67 olarak bulmuşlar. Bizim değerden düşük çıkmasının nedeni olarak 7. günden sonra aktif hale gelen fibrinolitik aktivitenin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Moreno ve arkadaşlarının (31) yaptıkları çalışmada (%89) bizim sonuca daha yakın bir sonuç elde etmişlerdir.

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında adezyon sıklığı ve adezyon evreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kullanılan bütün antiadeziv ajanlar kontrol grubuna göre adezyon gelişimi anlamlı olarak düşürmüştür. Ancak antiadeziv ajanlar

**Tablo 2.** Grupların Biyokimyasal parametrelerinin ve Hb ölçümlerinin ortalamaları.

Gruplar	Albumine (gr/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	BUN (IU/L)	Creatinine (IU/L)	Hb (gr/dL)
I	3,10±0,41	287,0±49,5	53,4±8,4	38,8±20,3	0,60±0,17	13,4±0,5
II	3,32±0,32	259,3±40,1	47,3±4,0	35,9±4,1	0,51±0,11	14,1±0,5
III	3,18±0,43	253,1±62,6	50,0±9,5	37,9±5,6	0,50±0,13	14,0±0,6
IV	3,27±0,39	301,1±99,6	58,9±8,4	38,7±5,0	0,55±0,13	13,7±0,5
V	3,03±0,39	240,5±56,8	54,0±5,8	36,4±3,0	0,45±0,17	13,7±0,6

arasında yapılan karşılaştırmada Chitin mad-  
desinin diğer ajanlardan daha etkin olarak  
adezyonu önlediği belirlendi. Diğer ajanların  
etkileri birbirine benzer bulunmuştur. Grup-  
lar içinde periton tahribatının tipinin adezyon  
gelişiminde anlamlı bir etkisinin olmadığını  
belirledik. Kontrol grubu baz alındığında pe-  
riton laserasyonu ve eksizyonu yapılan alan-  
larda gelişen adezyon oranları benzer bulun-  
muştur.

Daha önce yapılan çeşitli deneysel çalışma-  
larda steroid, synovisc ve seprafilm'in adez-  
yon gelişimini önlediği gösterilmiştir (32,33).  
Burada elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalış-  
malarla uygunluk göstermektedir.

Chitin'in anti-adeziv etkinliğinin araştırıldığı  
herhangi bir klinik ve deneysel çalışmaya  
rastlanılmamıştır. Ancak bu çalışmada Chitin

diğer tüm ajanlardan daha iyi anti-adeziv et-  
ki göstermiştir.

Kullanılan tüm ajanların yara iyileşmesini  
olumsuz etkilemediği, hepatotoksisite ve nef-  
rotoksisiteye neden olmadıkları hematolojik  
ve biyokimyasal parametrelerle ortaya konul-  
muştur.

Günümüzde primer cerrahi girişimlerde anti-  
adeziv kullanımı pek yaygın değildir. Ancak  
sekonder cerrahi girişimlerden sonra adez-  
yon riskinin yüksek olduğu vakalarda bu  
ajanlardan birisi veya birkaçı kullanılabilir.

Çalışmamızdaki verilere dayanarak chitin'in  
kullanım kolaylığı, toksik olmaması ve etkinliği  
göz önüne alınarak iyi bir antiadeziv ajan ola-  
bileceği kanaatindeyiz. Ancak bu konuda  
detaylı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç  
duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Ellis H. Wound repair-reaction of the peritoneum to injury. *Ann R. Coll. Surg.* 1978;60:219-21.
2. Şahin M, Gürocak B, Tavlı Ş, Avşar FM, Aksoy F, Aköz M. Effects of different doses of steroid in the prevention of intra-abdominal adhesions. *Int J Surgical Investigation* 301-6.
3. Kağızman SH, Belviranlı M, Şahin M, Vatansev C, Karahan Ö, Alptekin H. Mekanik intestinal obstrüksiyona bağlı opere edilmiş hastaların klinik analizi. *T. Klin.* 1997;17:203-9.
4. Lehr C-M, Bouwstra JA, Schacht EH. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. *Int J Pharm* 1992;78:43-4.
5. Obara K, Ishihara M, Ishizuka T. Photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *Biomaterials* 2003;24:3437-44.
6. Granat M, Tur-Kapsa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983;40:369-72.
7. Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg.* 1978;187:189-93.
8. Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstructions. *Acta Chir. Scand* 1969;135:75-6.
9. Sannella NA. Early and late obstruction of the small bowel after abdominoperineal resection. *Am. J. Surg.* 1975;130:270-2.
10. Raf LE. Causes of small intestinal obstruction. A study covering the Stockholm area. *Acta Chir. Scand* 1969;135:67-72.
11. Özer ŞB, Kaymak E. Peritonun yaralanmaya karşı reaksiyonu ve periton içi yapışıklık problemi (In Turkish). *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi.* 1990;28:237-43.
12. Gazzaniga AB, James JM, Shobe JB. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisone, promethazine and human fibrinolysin. *Arch. Surg.* 1975;110:429-32.
13. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br. J. Surg.* 1974;61:274-80.
14. VandeVord PJ, Matthew HWT, DeSilva SP. Evaluation of the biocompatibility of a chitosan scaffold in mice. *J Biomed Mater Res* 2002;59:585-90.

15. Nordtveit RJ, Varum KM, Smidsrød O. Degradation of partially N-acetylated chitosans with hen egg white and human lysozyme. *Carbohydr Polym* 1996; 29:163-7.
16. Varum KM, Myhr MM, Hjerde RJN. In vitro degradation rates of partially N-acetylated chitosans in human serum. *Carbohydr Res* 1997;299:99-101.
17. Tomihata K, Ikada Y. In vitro and in vivo degradation of films of chitin and its deacetylated derivatives. *Biomaterials* 1997;18:567-75.
18. Dargenio R, Cimino C, Ragusa G. Pharmacological prevention of postoperative adhesions experimentally induced in the rat. *Actu Eur Fertil*. 1986;17:276-2.
19. Diamond MP, DeCherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation; application to reproduce pelvic surgery. *Microsurgery* 1987;8:101-7.
20. Kappas AM, Barsoum GH, Ortiz JB. Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate and phosphatidylcholine. *Eur. J. Surg.* 1992;158:33-5.
21. Cohen BM, Heyman T, Mast T. Use of intraperitoneal solutions for preventing pelvic adhesions in the rat. *J. Reprod. Med.* 1983;28:649-53.
22. Christin D, Buchmann P. Peritoneal adhesions after laparotomy: prophylactic measures. *Hepato-Gastroenterol.* 1991;38:283-6.
23. Reijnen MM, Falk P, van Goor H. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertil Steril* 2000;74:146-51.
24. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: an overview. *Imunol Cell Biol.* 1996;74:1-7.
25. Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Saf.* 2000;23:115-30.
26. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol Suppl* 1993;39:3-9.
27. Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T. Mucoadhesion of polymer-coated liposomes to rat intestine in vitro. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1994;42(9):1954-6.
28. Bol'shakov IN, Nasibov SM, Kulaev DB. Use of liquid sorbents based on chitosan for treatment of diffuse forms of peritonitis. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1994;3:49-50.
29. Biagini G. Wound management with N-carboxy butyl chitosan. *Biomaterials* 1991;12:28-31.
30. Weibel, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg.* 1973;126:345-53.
31. Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G. Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in rats. *Eur J. Surg.* 1996;162:181-5.
32. Avsar FM, Şahin M, Özel H, Saygun O, Kafalı ME, Hengirmen S, Paşaoğlu H. Effects of hyaluronic acid derivatives on the postoperative peritoneal adhesions. *Int J Surg Invest* 2001;3:437-42.
33. Avsar FM, Şahin M, Aksoy F, Avşar AF, Aköz M, Hengirmen S, Bilici S. Effects of diphenhydramine HCL and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg* 2001;181:512-5.